

· 仲景方药抗抑郁作用机制研究专题 ·

〔编者按〕 抑郁症已经成为继冠心病后的世界第二大疾病负担源,其高复发率及高致残率,严重危害人类的身心健康,尤其在新型冠状病毒肺炎疫情背景下,抑郁和焦虑已成为广泛的社会性心理疾病。抑郁症的病因复杂,其发病机制目前尚不清楚,致使至今对抑郁症缺乏客观的诊断标准,并对基于其发病机制的临床治疗带来一定的难度和挑战。抑郁症属中医学“郁证”范畴,《金匱要略》《伤寒论》中的抗抑郁仲景方药为辨证论治郁证的众方之祖,且疗效甚好。本课题组对仲景方药经临床辨证施治,实验验证及文献研究,发现抗抑郁仲景方药在增加单胺类递质功能、调节下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)、抗神经炎症及神经兴奋毒性等方面发挥抗抑郁作用,具有整体调节、多靶点、多途径、多机制协同作用的特点,以期作为仲景方药的推广应用,以及抗抑郁靶向药物的研发提供新思路。

抗抑郁仲景方药的作用机制研究进展

尚立芝, 李耀洋, 谢文英*, 李瑞琴*

(河南中医药大学 中医药科学院, 第一临床医学院, 中医学院, 郑州 450046)

〔摘要〕 抑郁症以高发病率、高复发率及高致残率威胁人类健康。目前抑郁症的病因复杂,发病机制不清,主要涉及单胺类神经递质及其受体异常、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴亢进、炎症、神经元损伤与重塑等假说。基于发病机制的抗抑郁化药有一定的疗效,但存在治愈率低、依从性低、停药后复发及不良反应大等问题。抑郁症在仲景理论中属于郁证、脏躁、不寐、百合病等,病位主要在肝,涉及脾、心、肾三脏,病机主要为气机郁滞、脏腑失调,治宜理气解郁、调畅气机。抗抑郁仲景方药治疗抑郁症的临床疗效显著,体现出多途径作用的特点和优势。本文基于抑郁症发病机制,梳理并总结了近20年来仲景方药干预抑郁症的国内外文献,从实验和临床研究方面对仲景方药干预抑郁症的作用机制进行综述,以期为临床治疗抑郁症提供借鉴。

〔关键词〕 抑郁症; 仲景方药; 多靶点; 发病机制; 研究进展

〔中图分类号〕 R2-0;R289;R749.1+1;G353.11 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2021)24-0025-08

〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfjx.20212436

〔网络出版地址〕 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211027.1418.003.html>

〔网络出版日期〕 2021-10-28 8:41

Action Mechanisms of Zhongjing's Antidepressant Prescriptions: A Review

SHANG Li-zhi, LI Yao-yang, XIE Wen-ying*, LI Rui-qin*

(Academy of Chinese Medical Sciences, The First Clinical School,
College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

〔Abstract〕 Depression is a threat to human health due to high incidence, recurrence, and disability rates. At present, the complex etiology and pathogenesis of depression are still unclear, and such hypotheses as monoamine neurotransmitters and their receptor abnormality, hyperactivity of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, inflammation, and neuron damage and remodeling have been put forward. Anti-depressants developed based on the pathogenesis have a certain effect, but there also exist some problems like low cure rate, poor compliance, relapse after discontinuation, and obvious side effects. According to Zhongjing's theory,

〔收稿日期〕 20210920(006)

〔基金项目〕 河南省高等学校重点科研项目(20B360011,21A630020);河南省科技攻关计划项目(1721023110195);河南省大学生创新创业训练计划支持项目(S202010471003)

〔第一作者〕 尚立芝,硕士,教授,硕士生导师,从事中医药作用机制研究,Tel:0371-86253082,E-mail:lzshang2014@163.com

〔通信作者〕 * 谢文英,硕士,教授,硕士生导师,从事中医内科学临床研究,E-mail:xiwenying1963@163.com;

* 李瑞琴,教授,硕士生导师,从事中西医结合基础研究,E-mail:jc_lrqin@hactcm.edu.cn

depression falls into the categories of depression syndrome, visceral agitation, insomnia, and lily disease, and it is mainly located in the liver, involving the spleen, heart, and kidney. The pathogenesis mainly lies in qi stagnation and zang-fu organ dysfunction. Attention should be focused on regulating qi and relieving depression. Zhongjing's antidepressant prescriptions have exhibited good clinical efficacy in the treatment of depression, reflecting the multi-pathway action advantages of Chinese herbs. Based on the pathogenesis of depression and domestic and foreign literature on the intervention of depression with Zhongjing's prescriptions available in the past 20 years, this paper summarized the mechanisms of Zhongjing's prescriptions against depression from the experimental and clinical research aspects, in order to provide reference for clinical treatment of depression with Zhongjing's prescriptions.

[Keywords] depression; Zhongjing's prescriptions; multiple targets; pathogenesis; research progress

抑郁症是一种以持久而显著的心境低落和认知障碍为主要特征的心身性疾病,临床主要表现为精神情感障碍,饮食和睡眠障碍,行动能力受损,甚至产生自杀念头或行为,严重危害人类身心健康^[1]。目前全球约有3.5亿抑郁症患者,预计到2030年将成为继心血管疾病之后的第二大类高负担疾病^[2-3]。抑郁症的病因复杂,其产生受遗传、心理、免疫、神经生化、躯体疾病(心血管疾病、糖尿病、癌症等)、外部环境(生活压力、人际关系、居住环境、突发事件等)等多种因素的影响,各致病因素存在交互作用,也可单独诱发抑郁症。随着生活节奏加快、社会竞争压力激增、气候环境恶化,国内外抑郁症的发病率和复发率呈逐年上升趋势,尤其在新冠肺炎疫情背景下,抑郁和焦虑已成为广泛的社会性心理疾病^[4-6]。

抑郁症的发病机制不清。主要涉及单胺类神经递质假说、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴假说、细胞因子假说、神经免疫假说、神经可塑性假说等经典假说以及近年来提出的遗传与表观遗传、肠道生态系统紊乱等学说。临床常用的抗抑郁化药有选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制(SSRIs),单胺氧化酶抑制剂(MAOI)等^[7],虽然有一定疗效,但普遍存在起效较慢、复发率高、有效率低、依从性差、不良反应大等问题^[8-9]。因此,探索有效靶向治疗的新药已成为亟待解决的突出问题。

本课题组经近20年的临床、实验及文献研究,发现一批抗抑郁疗效显著的仲景方药^[10-20]。但基于作用靶点的研究较少,限制了抗抑郁经方的应用。本文通过检索中国知网(CNKI)和PubMed等国内外数据库,梳理总结近20余年仲景方药治疗抑郁症的文献,将抗抑郁仲景方药的作用机制及其研究进展综述如下,为推进中医药国际化提供支撑。

1 抗抑郁仲景方药对抑郁症的病因病机及其辨治

抑郁症属中医“郁证”范畴。《黄帝内经》虽无郁证之病名,但已将“郁”的概念引入中医学,如《黄帝内经·灵枢·本神》曰:“愁忧者,气闭塞而不行。”《黄帝内经·素问·本病论》曰:“人或恚怒,气逆上而不下即伤肝也。”郁证的发生有内外两因,外因为忧思、恐惧、郁怒等情志因素,内因为脏气易郁。病位主要在肝,涉及心脾肾三脏,病机主要为气机郁滞、脏腑功能失调。常见证型有肝郁气滞证、气郁化火证、心神失养证、心脾两虚证、痰气郁结证等。

抗抑郁仲景方药辨治抑郁症具有系统的理论体系。医圣张仲景以整体观念为指导思想,脏腑经络为理论依据,运用四诊八纲,建立了以病为纲、病证结合、辨证论治的杂病诊疗体系,提出“千般灾难,不越三条”和“见肝之病,知肝传脾”等理论及“观其脉证,知犯何逆,随证治之”的证治准绳,在《金匮要略》中记载的“脏躁”“百合病”“梅核气”等病证,为抑郁症的辨证施治开辟了新的思路,确立了新的治则,为后世对郁证病因和病机变化的认识奠定了基础。抗抑郁仲景方药辨证论治抑郁症以理气解郁、调畅气机为基本原则。《黄帝内经·素问·六元正纪大论》曰:“木郁达之,火郁发之,土郁夺之,金郁泄之,水郁折之”,五郁之说为后世治疗郁证提供了思路。《伤寒论》小柴胡汤、大柴胡汤、四逆散等长于疏肝理气解郁,《金匮要略》甘麦大枣汤、酸枣仁汤、半夏厚朴汤分别对心神失养证、心肝阴血虚证、痰气郁结证疗效突出。仲景所创解郁之治法不局限于理气开郁,兼有百合法以辨治津伤虚热、地黄法以辨治神失所养、柴胡法以辨治胸闷不舒、桂枝法以辨治心悸肝郁、栀子法以辨治虚烦不眠、附子法以辨治阴寒内盛等,辨证灵活,思路开阔,为郁证众方之祖。仲景方药严谨精炼、化裁灵活,如栀子豉汤仅栀子和豆豉两味,主辅相合,药力

精专,又如四逆散之柴胡、白芍、枳实、炙甘草4味药,配伍严谨,一升一降,极尽大道至简之理,而又疗效甚巨。这对于仲景方药治疗抑郁症的现代药理学、方剂学的研究及经典名方的现代开发具有重要价值。

2 抗抑郁仲景方药的作用机制

2.1 增强单胺类神经递质及其受体功能 单胺类神经递质水平下降或受体功能异常是抑郁症的主要发病机制。单胺类神经递质主要包括5-HT,多巴胺(DA)和去甲肾上腺素(NE),共同参与中枢神经系统的众多生理反应,如睡眠、学习记忆、情绪反应等^[21]。5-HT受体系统中,控制5-HT的释放,突触前膜5-HT_{1A}受体超敏(抑制5-HT释放)和突触后膜5-HT_{1A}受体低敏(5-HT作用减弱)可诱发抑郁症,经典抗抑郁药如氟西汀、舍曲林、西肽普兰等通过抑制5-HT的再摄取,拮抗突触前膜5-HT_{1A}受体,激动突触后膜受体,增加突触间隙5-HT浓度发挥抗抑郁作用^[22]。实验研究显示,小柴胡汤^[23]、柴胡桂枝汤^[24]、栀子豉汤^[25]、栀子厚朴汤^[26]、百合地黄汤^[27]、半夏厚朴汤^[28]、半夏泻心汤^[29]、当归芍药散^[30]等可显著增加抑郁大(小)鼠脑(海马、皮层、下丘脑、纹状体、额叶皮质)或血(血清)中5-HT,DA,NE含量。四逆散^[14]可上调海马5-HT_{1A}R基因表达水平;百合知母汤可抑制5-HT重摄取,上调5-HT_{1A}受体及其信号传导下游调节基因表达^[31]。临床研究表明,小柴胡汤^[32]、酸枣仁汤^[15]、百合地黄汤^[33]等可显著提高更年期抑郁症、围绝经期抑郁症等患者5-HT,NE水平,有效改善抑郁患者抑郁状态,且副作用小。由此可见,抗抑郁仲景方药在改善中枢神经系统内单胺类神经递质及其受体表达方面功效显著。

2.2 回调HPA轴 抑郁症的发生与HPA功能失调密切相关。HPA轴参与应激反应,调节内分泌腺和激素水平。长期慢性应激促使下丘脑释放的促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)和垂体产生的促肾上腺皮质激素(ACTH)增加,激活HPA轴,导致肾上腺分泌大量糖皮质激素(GC),其中啮齿类动物为皮质酮(CORT),人类为皮质醇。海马富含糖皮质激素受体(GR)和盐皮质激素受体(MR),是HPA轴应激反应的调控中枢和应激损伤的主要靶器官,参与HPA轴的负反馈调节。因持续应激状态下大量CRH削弱HPA轴负反馈回路,超量GC与GR结合,GR表达下调,功能受损,负反馈机制失调,HPA轴持续亢进,并伴随海马神经元萎缩丢失、变性坏死,

最终导致神经内分泌和神经免疫功能紊乱^[34-35]。所以,调节HPA轴或促进神经内分泌功能恢复,可能成为抗抑郁药物研发的一个潜在靶标。实验研究表明,小柴胡汤^[23]、四逆散^[14]、柴胡加龙骨牡蛎汤^[36]、百合知母汤^[37]、百合地黄汤^[38]、半夏厚朴汤^[16]、当归芍药散^[39]能够显著降低抑郁模型大(小)鼠下丘脑、海马等部位或外周血(血浆、血清)CORT,ACTH,CRH含量,抑制HPA轴亢进。其中,四逆散可显著升高海马GR mRNA及蛋白表达水平,降低MR mRNA及蛋白表达水平。临床研究表明,柴胡加龙骨牡蛎汤能降低气郁化火型抑郁症患者血中ACTH,CORT含量,通过影响HPA轴发挥抗抑郁作用^[40]。因此,抗抑郁仲景方药通过调节HPA轴激素释放及其受体表达发挥抗抑郁作用。

2.3 减轻神经免疫炎症反应 细胞因子的异常是抑郁症免疫病理的主要特征。细胞因子由淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞分泌,主要包括促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)-1,IL-1 β ,IL-6,抗炎细胞因子如IL-4,IL-10,IL-13等,介导与调节免疫应答和炎症反应。临床研究显示,抑郁症患者血清IL-1 β ,IL-6,TNF- α 等促炎细胞因子水平升高^[41],且血清细胞因子水平与抑郁程度呈正相关,抗炎治疗能缓解患者抑郁症状^[42]。实验研究表明,柴胡加龙骨牡蛎汤^[17]、甘麦大枣汤^[43]、半夏厚朴汤^[44]能够显著降低抑郁模型大(小)鼠中枢及外周促炎细胞因子IL-1,IL-6,TNF- α 等含量,升高抗炎细胞因子IL-4,IL-10,IL-13等含量,发挥抗抑郁作用。临床研究表明,柴胡加龙骨牡蛎汤能显著下调肝郁气滞型抑郁症患者(尤其女性)IL-1,IL-6和TNF- α 水平^[45]。抗抑郁仲景方药通过下调促炎因子,上调抗炎因子发挥抗抑郁作用。

2.4 提高神经可塑性 神经元损伤及细胞可塑性改变是抑郁症发病的关键因素。脑源性神经营养因子(BDNF)主要分布在海马,与特异性受体酪氨酸激酶受体B(TrkB)结合,调节神经递质,促进神经元的存活、增殖、发育及神经纤维的生长,增强突触传递和突触重塑,是神经可塑性的分子标记物^[46]。研究表明,应激诱导的抑郁模型大鼠海马BDNF和TrkB表达下降,海马神经元结构损伤,神经突触数目减少,海马体积缩小,功能明显降低^[47]。经典抗抑郁药能够与TrkB直接结合并变构以增加BDNF信号传导,作用于神经元可塑性^[48]。实验研究表明,百合知母汤^[49]、半夏厚朴汤^[16]、半夏泻心汤^[50]可增加抑郁模型大(小)鼠海马、下丘脑、杏仁核、额叶

皮层等部位BDNF含量或BDNF mRNA表达,促进神经元的再生和修复。此外,柴胡加龙骨牡蛎汤能通过提高大鼠海马组织磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)蛋白水平及活性,激活蛋白激酶B(Akt),抑制糖原合成酶激酶3 β (GSK3 β)活性,阻止 β -连环蛋白(β -catenin)降解,即提高大鼠海马组织PI3K/Akt信号通路活性,保护海马神经元^[18]。加味四逆散能够促进抑郁症大鼠海马DG区神经细胞的增殖,并通过增强BDNF的表达,促进海马神经再生^[51]。栀子豉汤基于神经保护的抗抑郁作用机制与其改善脑内氨基酸代谢有关^[52]。百合知母汤通过激活环磷酸腺苷/蛋白激酶/环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP/PKA/CREB)信号转导通路,修复抑郁状态下海马神经元损伤,促进海马神经细胞的存活、再生、分化^[53]。百合地黄汤能增加抑郁大鼠海马突触结构蛋白突触素-1(Synapsin-1),突触后致密蛋白-95(PSD-95),突触囊泡蛋白(SYP),缓解突触损伤,调控海马神经元突触可塑性^[54]。临床研究表明,酸枣仁汤^[15]、柴胡加龙骨牡蛎汤^[55]均可提高抑郁症患者BDNF水平,酸枣仁汤还能增加肝郁血虚型抑郁症伴失眠患者血浆胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)水平,降低神经元特异性烯醇化酶(NSE)和S100 β 水平。抗抑郁仲景方药通过保护神经元细胞,增强神经可塑性,发挥抗抑郁作用。

2.5 调节谷氨酸(Glu)系统,避免兴奋神经毒性作用 Glu系统异常导致抑郁症发病^[56]。Glu是中枢神经系统的兴奋性氨基酸递质,由神经元合成,经囊泡膜谷氨酸转运体1(VGLUT1),VGLUT2的贮存和运输,与突触后膜Glu受体结合发挥生理功能。应激导致海马Glu释放异常增多或再摄取受限,Glu正常循环受阻,VGLUTs和Glu受体表达或功能异常,由兴奋神经毒性作用损害海马突触可塑性及学习记忆功能,诱发抑郁行为^[57-58]。实验研究表明,小柴胡汤加味通过上调慢性束缚抑郁模型大鼠海马内谷氨酸膜转运体1(EAAT1),EAAT2,EAAT3基因和囊泡转运体1(VGLUT1)蛋白表达发挥抗抑郁作用^[19]。酸枣仁汤加味可下调慢性束缚应激(CRS)抑郁大鼠谷氨酸受体2A(NMDAR2A),谷氨酸受体2B(NMDAR2B),代谢性谷氨酸受体1亚型(mGluR1)和钙调蛋白激酶II β (CaMK II β)表达,上调GluR1和CaMK II α 表达^[20]。抗抑郁仲景方药通过调节谷氨酸系统,避免兴奋神经毒性,发挥抗抑郁作用。

2.6 改善肠道菌群失调 肠道菌群通过神经内分

泌、免疫、生化等途径与中枢神经系统相互影响,导致抑郁症的发生。肠道上皮细胞具有内分泌或旁分泌功能,肠道微生物自身代谢产物如乙酸、丙酸、丁酸等可作用于此类细胞,影响5-HT,DA, γ -氨基丁酸和短链脂肪酸等神经递质和神经调节物质的形成,进而通过迷走神经和循环系统激活应激环路,影响中枢神经系统^[59]。肠道菌群是一个复杂的动态代谢生态平衡,外界刺激会引起肠道菌群结构和功能紊乱,肠道微生态失调,有害致病菌侵入并破坏肠道屏障,以自下而上的微生物-肠-脑轴为途径对大脑发挥作用,诱发抑郁行为^[60]。研究显示,重度抑郁症患者存在以微生物源氨基酸代谢紊乱为特征的肠道微生态失调^[61],而SSRI类药物具有体外抗菌活性,可塑造肠道微生物群,最早研制的抗抑郁药异烟肼和异丙酚起初被归为抗生素类药物,并作为抗生素应用于临床,提示改善肠道菌群失调是抗抑郁的潜在靶点^[62]。栀子豉汤可提高生产短链脂肪酸的细菌和抗炎菌等有益菌的水平,降低致病菌和影响色氨酸代谢菌的水平,通过肠道菌群的介导发挥抗抑郁作用^[25]。抗抑郁仲景方药通过调节肠道菌群发挥抗抑郁作用。

仲景方药多靶点抗抑郁作用机制总结见表1。

3 小结与展望

抑郁症的发病与遗传、神经生化、心理及社会因素等有关,其发病机制尚未完全阐明,由多重机制参与形成,致使至今对抑郁症缺乏客观的诊断标准,也给基于其发病机制的临床治疗带来一定的难度和挑战。随着对抑郁症发病机制的深入了解,发现抑郁症除与单胺类神经递质及其受体异常,HPA轴功能失调,神经损伤与重塑失衡、神经免疫炎症有关外,还与谷氨酸系统功能及肠道菌群紊乱等多因素有关。

在现代科学尚未能精准阐明抑郁症发病复杂网络机制的情况下,中医药治疗抑郁症是日后临床研究的重点。抑郁症属中医学“郁证”范畴,医圣张仲景辨治郁证具有系统的理论体系,在抑郁症防治中发挥积极作用。临床上根据抑郁症的证型选用不同的仲景方药(见另文报道)。抗抑郁仲景方药在增加单胺类递质功能、调节HPA轴、对抗神经炎症及神经兴奋毒性反应等方面发挥多靶点抗抑郁作用,至于通过其他何种机制发挥何种作用,及其抗抑郁的分子机制仍需深入研究,抗抑郁仲景方药具有整体调节、多靶点、多途径、多机制协同作用的特点,在此基础上综合各种假说和现象,从中找出

表 1 仲景方药多靶点抗抑郁作用机制

Table 1 Mechanism of multi-target anti-depression of Zhongjing prescription

靶点	仲景方药	仲景方药作用机制	参考文献
单胺类神经递质及其受体	小柴胡汤	增加围绝经期抑郁焦虑小鼠下丘脑 5-HT, DA 含量;增加抑郁症患者 5-HT, DA, NE 含量,维持脑内神经递质稳态	[23,32]
	四逆散	升高抑郁大鼠海马 5-HT 含量,上调 5-HT1AR mRNA 及蛋白表达水平;增加下丘脑 5-HT, DA, NE 含量	[14]
	栀子豉汤	升高慢性不可预见性温和应激(CUMS)大鼠血清和海马中 5-HT 水平	[25]
	栀子厚朴汤	升高抑郁小鼠脑中 5-HT, DA, NE 水平	[26]
	酸枣仁汤	升高 CUMS 大鼠中血清 5-HT 含量和海马 5-HT1AR mRNA 表达;提高肝郁血虚型抑郁症伴失眠患者血浆 5-HT, NE 水平	[15]
	百合知母汤	激活 5-HT 合成基因色氨酸羟化酶 1(TPH1)表达,下调 5-HT 转运体蛋白(SERT)表达,抑制 5-HT 重摄取,增加中枢 5-HT 含量,上调 5-HT1A 受体及其信号传导下游调节基因 RGS19 表达,上调突触囊泡单胺转运体(SLC18A1)和突触相关蛋白-25(SNAP-25)表达;增加 CUMS 抑郁大鼠血清及大脑皮质 5-HT, NE 含量	[31]
	百合地黄汤	升高抑郁模型大鼠大脑皮质、下丘脑、海马和纹状体 5-HT, DA, NE 含量;升高更年期抑郁症患者血清 5-HT 和 NE 水平	[27]
	半夏厚朴汤	增加抑郁模型大鼠海马 5-HT 和 NE 含量	[28]
	半夏泻心汤	升高抑郁模型大鼠海马 5-HT, DA 含量;升高围绝经期抑郁症患者 5-HT 水平	[29]
	当归芍药散	升高抑郁模型大鼠脑额叶皮质 5-HT, DA 含量	[30]
HPA 轴	小柴胡汤	降低围绝经期抑郁焦虑小鼠血清 CORT, ACTH, CRH 含量,调节 HPA 轴功能紊乱	[23]
	柴胡加龙骨牡蛎汤	降低抑郁模型大鼠下丘脑 CRH 及血清 CORT 水平;降低气郁化火型抑郁症患者血 ACTH, CORT 含量	[36]
	四逆散	降低抑郁大鼠血浆 CRH, ACTH, CORT 含量,升高海马 GR mRNA 及蛋白表达水平,降低 MR mRNA 及蛋白表达水平,抑制 HPA 轴亢进	[14]
	百合知母汤	逆转 HPA 轴亢进	[37]
	百合地黄汤	降低抑郁模型小鼠血清 CORT, ACTH 浓度,调节 HPA 轴功能紊乱	[38]
	半夏厚朴汤	降低抑郁模型大鼠下丘脑 CRH, 血浆 ACTH 及血清 CORT 表达,抑制 HPA 轴功能亢进	[16]
	当归芍药散	调节 HPA 轴活性	[39]
	柴胡加龙骨牡蛎汤	减弱海马 NLRP3, ASC, 半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)-1 蛋白表达,降低白细胞 IL-1 β 和 IL-18 水平,抑制 NLRP3 炎症小体通路;减轻肝郁气滞型抑郁症患者炎症因子 IL-1, IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)	[17,45]
神经免疫炎症细胞因子	栀子豉汤	降低 CUMS 大鼠血清和下丘脑中促炎细胞因子含量	[25]
	甘麦大枣汤	降低 LPS 诱导急性抑郁模型小鼠中枢及外周促炎因子 IL-1 β , TNF- α , IL-6 含量,提高 IL-10 含量,抑制脑组织 IL-1 β mRNA 表达水平	[43]
	半夏厚朴汤	抑制 NLRP3 炎症小体的活化和 IL-1 β 的成熟	[44]
	柴胡加龙骨牡蛎汤	提高海马 PI3K 蛋白水平及活性,激活 Akt,抑制 GSK3 β 活性,阻止 β -catenin 降解,提高大鼠海马组织 PI3K/Akt 信号通路活性,保护海马神经元;增加抑郁大鼠海马 5-HT2AR, CaMK II α mRNA 水平,提高 5-HT2AR, CaMK II α 蛋白表达,改善海马区锥体细胞的结构和分布,增强海马神经元可塑性;增加抑郁模型大鼠海马 BDNF 表达;提高肝郁气滞型抑郁患者血清 BDNF 水平	[18,55]
	四逆散(加味)	升高抑郁大鼠海马 BDNF 含量,上调 TrkB mRNA 及蛋白表达水平,增强海马组织神经元的再生和修复;促进抑郁大鼠海马 DG 区神经细胞增殖,通过增强 BDNF 表达和降低 NR1 表达,促进海马 DG 区的神经再生	[14,51]
	栀子豉汤	通过改善神经损伤抑郁大鼠脑内氨基酸代谢(谷胱甘肽代谢、苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成、苯丙氨酸代谢、赖氨酸降解、半胱氨酸和蛋氨酸的代谢、酪氨酸代谢和色氨酸代谢),基于神经保护发挥抗抑郁作用;升高 CUMS 大鼠血清和下丘脑 BDNF 含量	[25,52]
	酸枣仁汤	上调抑郁模型大鼠海马 CaMK II 基因表达,减少神经元细胞凋亡;增加抑郁模型大鼠海马 β -catenin 表达,减少神经元细胞凋亡;增加肝郁血虚型抑郁症伴失眠患者血浆 BDNF 和 GDNF 水平,降低 NSE 和 S100 β 水平	[15]
神经细胞			

续表1

靶点	仲景方药	仲景方药作用机制	参考文献
谷氨酸系统	百合知母汤	上调抑郁大鼠海马 BDNF, TrkB mRNA 表达, 增强海马组织神经元再生和修复; 升 [49] 高 CUMS 抑郁大鼠海马 PKC 蛋白, MEK mRNA, 细胞外信号调节酶 1/2 (ERK1/2) 蛋 白表达, 修复海马受损神经元; 升高海马 cAMP, CREB, PKA 含量, 激活 cAMP/PKA/ CREB 信号转导通路, 促进海马神经细胞的存活、再生、分化	
	百合地黄汤	增加抑郁模型大鼠海马 Synapsin-1, PSD-95, SYP, SynGap 表达, 缓解突触损伤, 调 [54] 控海马神经元突触可塑性	
	半夏厚朴汤	促进抑郁模型大鼠下丘脑和海马 BDNF 表达	[16]
	半夏泻心汤	上调抑郁模型大鼠脑额叶皮层区 BDNF 表达; 升高围绝经期抑郁症患者 BDNF 水平	[29]
	小柴胡汤(加味)	上调慢性束缚抑郁模型大鼠海马 EAAT1, EAAT2, EAAT3 基因和 VGLUT1 蛋白表达	[19]
	酸枣仁汤(加味)	下调 NMDAR2A, NMDAR2B, mGluR1 和 CaMK II β 表达, 上调 GluR1 和 CaMK II α [20] 表达	
肠道菌群	栀子豉汤	改善 CUMS 大鼠肠道菌群差异, 提高生产短链脂肪酸的细菌和抗炎菌等有益菌水 [25] 平, 降低致病菌和影响色氨酸代谢菌水平	

关键的交叉点, 这为仲景方药的推广应用, 为进一步阐明抑郁症的发病机制及抗抑郁靶向药物的研发提供新的思路, 为中医药国际化提供理论支撑。

[参考文献]

[1] BODE K, VOGEL R, WALKER J. Health care costs of borderline personality disorder and matched controls with major depressive disorder: a comparative study based on anonymized claims data [J]. Eur J Health Econ, 2017, 18(9): 1125-1135.

[2] SIMONE R, RANIERI A, MONTELLA S, et al. Cortical spreading depression and central pain networks in trigeminal nuclei modulation: time for an integrated migraine pathogenesis perspective [J]. Neurol Sci, 2013, 34(1): 51-55.

[3] MEI Q, WANG F, BRYANT A, et al. Mental health problems among COVID-19 survivors in Wuhan, China [J]. World Psychiatry, 2021, 20(1): 139-140.

[4] ZALD D, MCHUGO M, RAY K, et al. Meta-analytic connectivity modeling reveals differential functional connectivity of the medial and lateral orbitofrontal cortex [J]. Cereb Cortex, 2014, 24(1): 232-248.

[5] OGLODEK E, SZOTA A, JUST M, et al. The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression [J]. Pharmacol Rep, 2014, 66(5): 776-781.

[6] ABBOTT A. Stress, anxiety, harassment: huge survey reveals pressures of scientists' working lives [J]. Nature, 2020, 577(7791): 460-461.

[7] AGIUS M, BONNICI H. Antidepressants in use in clinical practice [J]. Psychiatr Danub, 2017, 29(Suppl 3): 667-671.

[8] READ J, CARTWRIGHT C, GIBSON K. How many of 1829 antidepressant users report withdrawal effects or addiction? [J]. Int J Ment Health Nurs, 2018, 27(6): 1805-1815.

[9] NATTER J, YOKOYAMA T, MICHEL B. Relative frequency of drug-induced sleep disorders for 32 antidepressants in a large set of Internet user reviews [J]. Sleep, 2021, doi: 10. 1093/sleep/zsab174.

[10] 李耀洋, 尚立芝, 许二平. 仲景方药辨治抑郁症研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23): 1-11.

[11] 许二平. 丹栀逍遥散联合氟西汀治疗卒中后抑郁症 70 例 [J]. 中医研究, 2006(4): 31-32.

[12] 许二平. 丹栀逍遥散加味治疗中风后抑郁症的临床研究 [J]. 河南中医, 2007(3): 42-43

[13] 许二平. 舒肝健脑调郁片对卒中后抑郁大鼠模型 5-HT、5-HIAA、DA、DOPAC 含量的影响 [J]. 新中医, 2008(2): 97-99.

[14] 李耀洋, 尚立芝, 毛梦迪, 等. 四逆散对抑郁大鼠 BDNF/TrkB、5-HT/5-HT1AR 及 HPA 轴的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, doi: org /10. 13422/j. cnki. syfjx. 20211403.

[15] 尚立芝, 毛梦迪, 李耀洋, 等. 酸枣仁汤联合氟西汀治疗肝郁血虚型抑郁症伴失眠的临床观察 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 2021, doi: doi. org/10. 13422/j. cnki. syfjx. 20211402.

[16] 毛梦迪, 尚立芝, 许二平. 半夏厚朴汤治疗抑郁症研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23): 37-43.

[17] 尚立芝, 毛梦迪, 许二平, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠海马 NLRP3 通路的免疫调节作用 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-7 [2021-07-23]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11. 3495. R. 20201028. 1131. 002. html>.

- [18] 尚立芝,毛梦迪,许二平,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠海马组织PI3K/Akt/GSK3 β /catenin信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23): 12-19.
- [19] 许二平,毛梦迪,尚立芝,等. 小柴胡汤加味对慢性束缚抑郁模型大鼠海马谷氨酸转运体EAATs,VGLUTs表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23):27-36.
- [20] 尚立芝,毛梦迪,许二平,等. 酸枣仁汤加味对抑郁大鼠海马谷氨酸受体表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23):20-26.
- [21] XU P, HUANG S, ZHANG H, et al. Structural insights into the lipid and ligand regulation of serotonin receptors[J]. Nature, 2021, 592(7854): 469-473.
- [22] NUGENT A C, CARLSON P J, BAIN E E, et al. Mood stabilizer treatment increases serotonin type 1A receptor binding in bipolar depression [J]. J Psychopharmacol, 2013, 27(10): 894-902.
- [23] 张阔,王芷倩,杨静玉,等. 小柴胡汤对围绝经期小鼠抑郁焦虑症状的改善作用及其机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(10): 876.
- [24] 王洪宇. 柴胡桂枝汤抗小鼠抑郁的实验机理探讨[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [25] 刘佳琳. 肠道菌群介导的栀子豉汤抗抑郁作用及配伍机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [26] YAO A M, MA F F, ZHANG L L, et al. Effect of aqueous extract and fractions of Zhi-Zi-Hou-Pu decoction against depression in inescapable stressed mice; restoration of monoamine neurotransmitters in discrete brain regions [J]. Pharm Biol, 2013, 51(2): 213-220.
- [27] 张萍,赵铮蓉,吴月国,等. 百合地黄汤活性部位对大鼠抑郁模型行为学及脑内单胺类神经递质的影响[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(8): 1759-1761.
- [28] 马占强,李瑞鹏,李月碧,等. 半夏厚朴汤抗抑郁作用——改善脑内氧化应激水平[J]. 药学与临床研究, 2014, 22(3): 205-208.
- [29] 潘嘉,宁楠,黄利,等. 半夏泻心汤对肝郁模型大鼠cAMP、PKA水平以及单胺类神经递质的影响[J]. 中药与临床, 2018, 9(4): 32-35.
- [30] 许钊,宋欣,陶春蕾,等. 当归芍药散对慢性应激抑郁模型大鼠行为及中枢单胺类神经递质的影响[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(13): 1824-1826.
- [31] 李子雯,贾丹,党院霞,等. 百合知母汤总皂苷调节5-HT功能治疗抑郁症的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19): 131-138.
- [32] 苏丽娟,王娟,刘旭恩,等. 小柴胡汤抗抑郁作用及其对脑内神经递质、神经营养因子和雌性激素的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(9): 38-40.
- [33] 丁腾,孙宇宏,杜霞,等. 经典名方百合地黄汤的化学成分与网络药理学研究[J]. 中草药, 2019, 50(8): 1848-1856.
- [34] KELLER J, GOMEZ R, WILLIAMS G, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition [J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(4): 527-536.
- [35] CARMINE M P, STAFFORD L L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments [J]. Trends Neurosci, 2008, 31(9): 464-468.
- [36] 王晓滨,许瑞,孔明月,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对慢性应激抑郁大鼠强迫游泳行为及HPA轴的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2014, 48(3): 198-201.
- [37] 郑水庆. 百合知母汤抗抑郁作用的理论与实验研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2007.
- [38] 管家齐,孙燕,陈海伟. 百合地黄汤对小鼠抑郁症模型的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(6): 1875-1877.
- [39] 张锦,王登,周珺,等. 开心散、当归芍药散和圣约翰草对高脂加慢性应激大鼠行为学的影响及调节机制[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 4230-4235.
- [40] 杨欢. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗气郁化火型抑郁症疗效观察及其对HPA轴的影响[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2015.
- [41] BEUREL E, TOUPS M, NEMEROFF C B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble [J]. Neuron, 2020, 107(2): 234-256.
- [42] HAAPAKOSKI R, MATHIEU J, EBMEIER K P, et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder [J]. Brain Behav Immun, 2015, 49: 206-215.
- [43] 许一凡,张雨恒,余雪瑞,等. 甘麦大枣汤通过调控炎症改善LPS诱导的小鼠急性抑郁样行为[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(5): 6-11.
- [44] JIA K K, ZHENG Y J, ZHANG Y X, et al. Banxiahoupu decoction restores glucose intolerance in CUMS rats through improvement of insulin signaling and suppression of NLRP3 inflammasome activation in liver and brain [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 209: 219-229.
- [45] 刘元月. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抑郁症的临床和实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [46] 关书,熊伟,高云. 脑源性神经营养因子与抑郁症

- [J]. 中国药理学通报,2018,34(2):153-156.
- [47] DAVID D J, SAMUELS B A, RAINER Q, et al. Neurogenesis-dependent and independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression [J]. *Neuron*, 2009, 62(4):479-493.
- [48] CASAROTTO P C, GIRYCH M, FRED S M, et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors [J]. *Cell*, 2021, 184(5):1299-1313. e19.
- [49] 袁丽,李德顺,吴建红,等. 百合知母汤对CUMS抑郁症大鼠行为及海马中BDNF/TrkB表达变化的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(12):2941-2944.
- [50] 潘嘉,宁楠,黄利,等. 半夏泻心汤对肝郁模型大鼠cAMP、PKA水平以及单胺类神经递质的影响[J]. *中药与临床*, 2018, 9(4):32-35.
- [51] 严灿,刘银伟,吴丽丽,等. 加味四逆散调控抑郁症大鼠海马BDNF、NR1表达及促进海马DG区神经再生的研究[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(4):569-574.
- [52] 张银. 栀子豉汤基于神经保护作用的抗抑郁物质基础及作用机制研究[D]. 上海:中国人民解放军海军军医大学, 2020.
- [53] 李德顺,袁丽,刘奇,等. 百合知母汤对抑郁症大鼠环磷酸腺苷信号通路的影响[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2015, 36(6):867-871.
- [54] 赵洪庆,刘检,孟盼,等. 百合地黄汤对焦虑性抑郁症模型大鼠海马突触可塑性的影响[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(5):1205-1210.
- [55] 朱亦诚. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗肝郁气滞型抑郁症临床疗效观察[D]. 南京:南京中医药大学, 2020.
- [56] SHEN Z J, HARAGPAL H, LI Y V, et al. Zinc modulates synaptic transmission by differentially regulating synaptic glutamate homeostasis in hippocampus [J]. *Eur J Neurosci*, 2020, doi: 10.1111/ejn.14749.
- [57] YANG Y, CUI Y H, SANG K N, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression [J]. *Nature*, 2018, 554(7692):317-322.
- [58] MIYAGISHI I, HIROKO H, TSUJI T, et al. Inhibitory effect of yokukansan on the decrease in the hippocampal excitatory amino acid transporter EAAT2 in stress-maladaptive mice [J]. *J Trad Complement Med*, 2017, 7(4):371-374.
- [59] HUANG T T, LAI J B, DU Y L, et al. Current understanding of gut microbiota in mood disorders: an update of human studies [J]. *Front Genet*, 2019, 10:98.
- [60] WILKOWSKA A, SZALACH L P, CUBALA W J. Gut microbiota in depression: a focus on ketamine [J]. *Front Behav Neurosci*, 2021, 15:693362.
- [61] YANG J, ZHENG P, LI Y, et al. Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(49):eaba8555.
- [62] BASTIAANSEN T F S, CUSSOTTO S, CLAESSEN M J, et al. Gutted! Unraveling the role of the microbiome in major depressive disorder [J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2020, 28(1):26-39.

[责任编辑 孙丛丛]